

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-180981

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月6日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
C 0 7 D 473/16		C 0 7 D 473/16	
A 6 1 K 31/52	ABA	A 6 1 K 31/52	ABA
	ADU		ADU
	ADY		ADY
	AED		AED
審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 24 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平9-350644	(71) 出願人	000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目2番8号
(22) 出願日	平成9年(1997)12月19日	(71) 出願人	000231109 株式会社ジャパンエナジー 東京都港区虎ノ門二丁目10番1号
		(72) 発明者	栗本 歩 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
		(72) 発明者	荻野 哲広 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外2名) 最終頁に続く

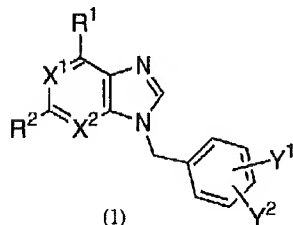
(54) 【発明の名称】 複素環誘導体

(57) 【要約】

【課題】 インターフェロン生合成誘発活性を有するプリン化合物、およびこれを有効成分とする抗ウイルス剤、抗ガン剤、あるいは免疫疾患治療剤の提供。

【解決手段】 一般式(1)

【化1】



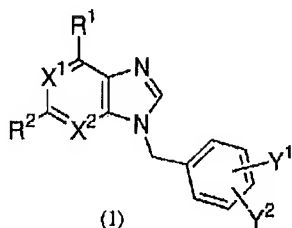
(式中、 X^1 および X^2 は共に窒素原子を表すか、 X^1 は窒素原子で X^2 は CH を表すかまたは X^1 は CH で X^2 は窒素原子を表し、 R^1 はアミノ基、アルキルアミノ基等を表し、 R^2 はアミノ基、アルキルアミノ基、 $O-X^3$ 、 $S-X^3$ 等を表し、 X^3 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基等を表し、 Y^1 および Y^2 は同一または異なって、水素原子、水酸基、アルキル基等を

表す。) で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

【化 1】



(式中、 X^1 および X^2 は共に窒素原子を表すか、 X^1 は窒素原子で X^2 は CH を表すかまたは X^1 は CH で X^2 は窒素原子を表し、

R^1 はアミノ基、アルキルアミノ基、置換アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基または脂環式複素環基を表し、

R^2 は $O-X^3$ で示される基、 $S-X^3$ で示される基、アミノ基、アルキルアミノ基、置換アルキルアミノ基または脂環式複素環基を表し、

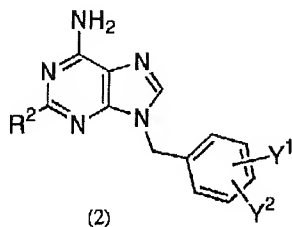
X^3 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基、複素環基または置換複素環基を表し、

Y^1 は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表し、

Y^2 は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表す。) で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】 一般式 (2)

【化 2】



(式中、 R^2 は $O-X^3$ で示される基、 $S-X^3$ で示される基、アミノ基、アルキルアミノ基、置換アルキルアミノ基または脂環式複素環基を表し、

X^3 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基、複素環基または置換複素環基を表し、

Y^1 は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表し、

Y^2 は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表す。) で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】 R^2 は $O-X^3$ で示される基、 $S-X^3$ で示される基またはアミノ基であり、 X^3 が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基、複素環基または置換複素環基であり、 Y^1 が水素原子、アルコキシ基、置換アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基であり、 Y^2 が水素原子、アルコキシ基、置換アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基である請求項 1 または 2 記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】 R^2 は $O-X^3$ で示される基、 $S-X^3$ で示される基またはアミノ基であり、 X^3 がアルキル基、置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基、複素環基または置換複素環基である請求項 1 または 2 に記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】 請求項 1、2、3 または 4 に記載の化合物を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 6】 請求項 1、2、3 または 4 に記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分とするインターフェロン誘導剤。

【請求項 7】 請求項 1、2、3 または 4 に記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする抗ウイルス剤。

【請求項8】 請求項1、2、3または4に記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする抗癌剤。

【請求項9】 請求項1、2、3または4に記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩を有効成分とする免疫疾患治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インターフェロン生成誘導活性を有する新規な複素環化合物に関する。本発明の複素環化合物は、生体内において、内性イン

【0002】

【従来の技術】近年になり、生体内において内性インターフェロンがウイルスおよび微生物感染に対する生体防御機構の中で中心的役割を果たしていると同時に、抗腫瘍、免疫調節上も重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。インターフェロンの大量製造技術が確立され、培養細胞より天然型インターフェロンが容易に入手可能になったこと、またインターフェロン遺伝子を導入した大腸菌より組換えインターフェロンが大量に製造可能となったことから、これらのインターフェロンを用いて多くの研究結果が積み重ねられてきた。具体的には、インターフェロンについて、抗ウイルス作用、細胞増殖抑制作用および免疫調節作用等の多彩な生物学的作用が確かめられており、臨床ではB型およびC型肝炎等のウイルス性疾患治療剤、あるいは癌および免疫疾患治療剤として既に実用化がなされている。また、インターフェロンはB型およびC型肝炎における発癌を抑制する効果を有することも示唆されている。ところで、上記疾患の多くは他に有効な治療法がないことから、とりわけインターフェロンが重用されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、インターフェロン生成誘導活性を有する新規な低分子化合物、並びにこれを有効成分とする抗ウイルス剤、抗癌剤、免疫疾患治療剤等を提供することにある。

【0004】

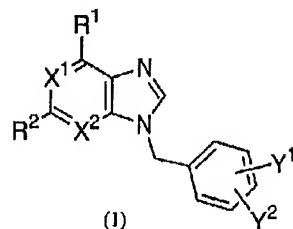
【課題を解決するための手段】インターフェロンの生成を誘導する物質としては、各種動物ウイルスや、細菌、原生動物等の微生物およびその抽出物、マイトジェン、特異抗原、免疫賦活剤が知られている。例えば、各種天然型二本鎖RNAやpoly I:Cのような合成二本鎖RNA、およびポリアクリル酸や亜塩素酸塩酸化オキシアミロース等の陰イオン性高分子化合物にインターフェロン誘導作用を有することが知られている。一方、低分子化合物では、フルオレノン類、ピリミジン誘導体、アントラキノン類、アクリジン系化合物等にインターフェロン誘導

作用を持つものが見出されている (Stringfellow, D. A.: Methods in Enzymology, 1981, 78, 262)。しかし、これらの化合物を臨床試験に用いた場合、予想外にインターフェロンの誘導能が低いことと強い副作用あるいは反復投与によるインターフェロン誘導能低下等から、これら化合物の開発には成功していない。また、イミダゾキノリン類も低分子のインターフェロン誘導剤として知られているが、これら化合物のインターフェロン選択的誘導能は低く、IL-6 (インターロイキン6)、TNF- α (チューモア・ネクロシス・ファクター α) 等のサイトカインも同時に誘発することが知られている (Tegsterman, T. L., et al.: J. Leukocyte Biol., 1995, 58, 365)。

【0005】かかる背景から、本発明者らは低分子のインターフェロン生成誘導剤を開発すべく鋭意検討した結果、本発明の複素環化合物が、顕著なインターフェロン生成誘導活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。実に本発明者らは、本発明の複素環化合物がタイプ2ヘルパーT細胞 (以下Th2と略す。) 側のサイトカイン類 (例えば、IL-4 (インターロイキン4)、IL-5 (インターロイキン5)、IL-10 (インターロイキン10)、IL-13 (インターロイキン13) 等) の産生を抑制または調節する作用を有することも見出している。

【0006】即ち、本発明は、(a) 一般式(1)

【化3】

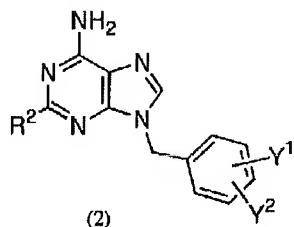


(式中、X¹およびX²は共に窒素原子を表すか、X¹は窒素原子でX²はCHを表すかまたはX¹はCHでX²は窒素原子を表し、R¹はアミノ基、アルキルアミノ基、置換アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基または脂環式複素環基を表し、R²はO-X³で示される基、S-X³で示される基、アミノ基、アルキルアミノ基、置換アルキルアミノ基または脂環式複素環基を表し、X³は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、アリール基、置換アリール基、アラール基、置換アラール基、複素環基または置換複素環基を表し、Y¹は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジア

ルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表し、 Y^1 は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表す。)で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩に 10 関する。

【0007】本発明は具体的には、(b) 一般式 (2)

【化4】



(式中、 R^2 は $O-X^3$ で示される基、 $S-X^3$ で示される基、アミノ基、アルキルアミノ基、置換アルキルアミノ基または脂環式複素環基を表し、 X^3 は水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基、複素環基または置換複素環基を表し、 Y^1 は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表し、 Y^2 は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミ 40 ノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表す。)で表される複素環化合物またはその医薬的に許容される塩、

【0008】(c) R^2 は $O-X^3$ で示される基、 $S-X^3$ で示される基またはアミノ基であり、 X^3 が水素原子、アルキル基、置換アルキル基、アルケニル基、置換アルケニル基、アルキニル基、置換アルキニル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基、複素環基または置換複素環基であり、 Y^1 が水素 50

原子、アルコキシ基、置換アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基であり、 Y^2 が水素原子、アルコキシ基、置換アルコキシ基、ハロゲン原子またはニトロ基である上記(a)または(b)記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩、

【0009】(d) R^1 は $O-X^3$ で示される基、 $S-X^3$ で示される基またはアミノ基であり、 X^3 がアルキル基、置換アルキル基、アリール基、置換アリール基、アラルキル基、置換アラルキル基、複素環基または置換複素環基である上記(a)および(b)に記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩、

【0010】(e) 上記(a)、(b)、(c)または(d)に記載の化合物を有効成分とする医薬組成物、(f) 上記(a)、(b)、(c)または(d)に記載の化合物を有効成分とするインターフェロン誘導剤、

【0011】(g) 上記(a)、(b)、(c)または(d)に記載の化合物を有効成分とする抗ウイルス剤、(h) 上記(a)、(b)、(c)または(d)に記載の化合物を有効成分とする抗癌剤、並びに(i) 上記 20 (a)、(b)、(c)または(d)に記載の化合物を有効成分とする免疫疾患治療剤、に関する。

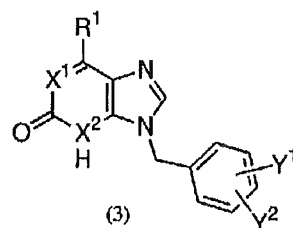
【0012】

【発明の実施の形態】本発明化合物の好ましい態様としては(j) R^1 がアミノ基であり、 X^1 が窒素原子であり、 X^2 が窒素原子である上記(a)記載の複素環化合物またはそれらの医薬的に許容される塩を挙げることができる。

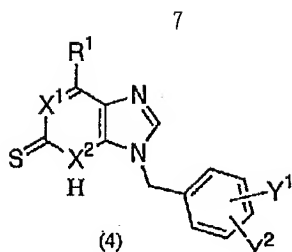
【0013】本発明化合物のより好ましい態様としては(n) R^1 がアミノ基であり、 X^1 が窒素原子であり、 X^2 が窒素原子であり、 R^2 が $O-X^3$ で示される基、 $S-X^3$ で示される基またはアミノ基である上記(a)記載の複素環化合物またはその医薬的に許容される塩が挙げられる。

【0014】本発明化合物(1)において、 R^3 における X^3 が水素原子の場合、それぞれ下記の式(3)、(4)、(5)および(6)で表される互変異性体との平衡混合物になっている。

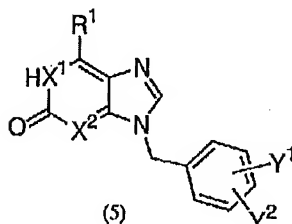
【化5】



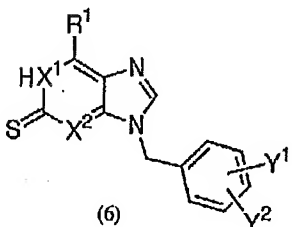
【化6】



【化7】



【化8】



(式中、 X^1 および X^2 は共に窒素原子を表すか、 X^1 は窒素原子で X^2 は CH を表すかまたは X^1 は CH で X^2 は窒素原子を表し、 R^1 はアミノ基、アルキルアミノ基、置換アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基または脂環式複素環基を表し、 Y^1 は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表し、 Y^2 は水素原子、水酸基、アルキル基、置換アルキル基、アルコキシ基、置換アルコキシ基、アルカノイル基、置換アルカノイル基、アロイル基、置換アロイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ハロゲン原子、ニトロ基またはシアノ基を表す。)

【0015】本発明化合物(1)における、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 Y^1 および Y^2 で示される基について以下に具体的に説明する。

【0016】 R^1 におけるアルキルアミノ基とは、アルキル基(例えば、炭素数1~6の直鎖または分枝状のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられ

る。)、炭素数3~7のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。)、炭素数4~10のシクロアルキルアルキル基(例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。))等が挙げられる。)で置換されたアミノ基である。

【0017】 R^1 における置換アルキルアミノ基とは、置換基で置換されたアルキルアミノ基のことであり、置換基としては例えば、脂環式複素環基(例えば、窒素原子を1~2個および酸素原子を0~1個を含む脂環式複素環基等が挙げられ、具体的には、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロアゼピニル基、モルホリニル基等が挙げられる。)等が挙げられる。

【0018】 R^1 におけるジアルキルアミノ基としては、同一または異なる炭素数1~6の直鎖あるいは分枝状のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。)等が置換したアミノ基が挙げられる。具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基、ジプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0019】 R^1 における脂環式複素環基としては例えばヘテロ原子として窒素原子を少なくとも一個を含み、その窒素原子が、母核の複素環に直接結合しているものが挙げられ、具体的には、窒素原子を1~2個および酸素原子を0~1個を含む脂環式複素環基等が挙げられる。更に具体的には、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、テトラヒドロアゼピン-1-イル基、4-モルホリニル基等が挙げられる。

【0020】 R^2 におけるアルキルアミノ基としては例えば、炭素数1~6の直鎖または分枝状のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。)等で置換されたアミノ基等が挙げられる。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられる。 R^2 における置換アルキルアミノ基としては、置換基で置換されたアルキル基(例えば、炭素数1~6の直鎖または分枝状のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。)等で置換されたアミノ基等が挙げられる。当該置換基としては具体的には、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。)、炭素数1~6のアルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基(例えば、

メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。)、アミノ基、アルキルアミノ基(例えば、炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。)、ジアルキルアミノ基(例えば、同一または異なった2個の炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。)、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基(例えば、炭素数1~6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基等が挙げられる。)、ジアルキルカルバモイル基(例えば、同一または異なった炭素数1~6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。))等が挙げられる。 R^2 における脂環式複素環基としては例えばヘテロ原子として窒素原子を少なくとも一個を含み、その窒素原子が、母核の複素環に直接結合しているものが挙げられ、具体的には、窒素原子を1~2個および酸素原子を0~1個を含む脂環式複素環基等が挙げられる。更に具体的には、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、1-ピペラジニル基、テトラヒドロアゼピン-1-イル基、4-モルホリニル基等が挙げられる。 X^3 におけるアルキル基としては例えば、炭素数1~10の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基(例えばメチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。)、炭素数3~7のシクロアルキル基(例えば、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。)、炭素数4~10のシクロアルキルアルキル基(例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。))等が挙げられる。好ましいものとしては例えば、炭素数2~6の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基(例えば、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。)、炭素数5~7のシクロアルキル基(例えば、シ

クロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。)、炭素数5~8のシクロアルキルアルキル基(例えば、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。))等が挙げられる。

【0021】 X^3 における置換アルキル基としては、一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された炭素数1~10の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基(例えばメチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。)、炭素数3~7個のシクロアルキル基(例えば、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。)、炭素数4~10のシクロアルキルアルキル基(例えば、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基等が挙げられる。))等が挙げられる。当該置換基としては具体的には、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。)、炭素数1~6のアルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。)、炭素数7~11のアロイル基(例えば、ベンゾイル基、p-トルオイル基、ナフトイル基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。)、アミノ基、アルキルアミノ基(例えば、炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。)、ジアルキルアミノ基(例えば、同一または異なった2個の炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。)、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基(例えば、炭素数1~6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基等が挙げられる。)、ジアルキルカルバモイル基(例えば、同一または異なった炭素数1~6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が挙げられる。)、炭素数1~6アルカノイルアミノ基(例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられる。)、炭素数7~11のア

ロイルアミノ基（例えば、ベンゾイルアミノ基、p-トルオイルアミノ基、ナフトイルアミノ基等が挙げられる。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。）、脂環式複素環基（例えば、窒素原子を1~2個および酸素原子0~1個を含む複素環基等が挙げられ、具体的には、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。）が挙げられる。

【0022】 X^3 におけるアルケニル基としては例えば、炭素数2~10の直鎖状あるいは分枝状のアルケニル基（例えば、2-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ヘキセニル基等が挙げられる。）、炭素数5~8シクロアルケニル基（例えば、シクロ-2-ヘキセニル基等が挙げられる。）、炭素数6~10のシクロアルケニルアルキル基（例えば、シクロ-1-ヘキセニルメチル基等が挙げられる。）等が挙げられる。

【0023】 X^3 における置換アルケニル基とは、一つまたは複数個の置換基で置換された炭素数2~10の直鎖状あるいは分枝状のアルケニル基（例えば、2-プロペニル基、2-ブテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-ペンテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ヘキセニル基等が挙げられる。）、炭素数5~8シクロアルケニル基（例えば、シクロ-2-ヘキセニル基等が挙げられる。）、炭素数6~10のシクロアルケニルアルキル基（例えば、シクロ-1-ヘキセニルメチル基等が挙げられる。）等が挙げられる。当該置換基としては具体的には、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。）、炭素数1~6のアルカノイル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。）、炭素数7~11のアロイル基（例えば、ベンゾイル基、p-トルオイル基、ナフトイル基等が挙げられる。）、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。）、アミノ基、アルキルアミノ基（例えば、炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。）、ジアルキルアミノ基（例えば同一または異なった2個の炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。）、脂環式複素環基（例えば窒素原子を1~2個および酸素原子0~1個を含む複素環基等が挙げられ、具体的には、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モル

ホリニル基等が挙げられる。）等が挙げられる。

【0024】 X^3 におけるアルキニル基としては例えば、炭素数3~10の直鎖または分枝状のアルキニル基等が挙げられ、具体的には、2-プロピニル基、2-ブチニル基、2-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基、4-メチル-2-ヘキシニル基、4-メチル-2-ヘプチニル基等が挙げられる。

【0025】 X^3 における置換アルキニル基としては、一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された炭素数3~10の直鎖または分枝状のアルキニル基（具体的には、2-プロピニル基、2-ブチニル基、2-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基、4-メチル-2-ヘキシニル基、4-メチル-2-ヘプチニル基等が挙げられる。）が挙げられる。当該置換基としては具体的には、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。）、炭素数1~6のアルカノイル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。）、炭素数7~11のアロイル基（例えば、ベンゾイル基、p-トルオイル基、ナフトイル基等が挙げられる。）、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。）、アミノ基、アルキルアミノ基（例えば、炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。）、ジアルキルアミノ基（例えば、同一または異なった2個の炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基等が挙げられ、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。）、脂環式複素環基（例えば窒素原子を1~2個および酸素原子0~1個を含む複素環基等が挙げられ、具体的には、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基等が挙げられる。）等が挙げられる。

【0026】 X^3 におけるアリール基としては例えば、炭素数6~10の単環式または縮環式アリール基が挙げられ、具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0027】 X^3 における置換アリール基としては例えば、一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された炭素数6~10の単環式または縮環式アリール基（具体的には、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。）が挙げられる。当該置換基としては例えば、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。）、炭素数1~6のアルカノイル基（例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイ

ル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。)、炭素数7～11のアロイル基(例えば、ベンゾイル基、p-トルオイル基、ナフトイル基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2～11のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。)、アミノ基、アルキルアミノ基(例えば炭素数1～6のアルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。)、ジアルキルアミノ基(例えば、同一あるいは異なった2つの炭素数1～6のアルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。)、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基(例えば炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基等が挙げられる。)、ジアルキルカルバモイル基(例えば、同一あるいは異なった2つの炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。)、ニトロ基、シアノ基等が挙げられる。

【0028】 X^3 におけるアラルキル基としては例えば、炭素数6～10の単環式または縮環式のアリール基で置換された炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、具体的には、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。

【0029】 X^3 における置換アラルキル基とは例えば、一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された炭素数6～10の単環式または縮環式アリール基で置換された炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。当該置換基としては例えば、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。)、炭素数1～6のアルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。)、炭素数7～11のアロイル基

(例えば、ベンゾイル基、p-トルオイル基、ナフトイル基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2～11のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。)、アミノ基、アルキルアミノ基(例えば、炭素数1～6のアルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。)、ジアルキルアミノ基(例えば、同一あるいは異なった2つの炭素数1～6のアルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、具体的には、ジメチルアミノ

基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。)、カルバモイル基、アルキルカルバモイル基(例えば炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基等が挙げられる。)、ジアルキルカルバモイル基(例えば、同一あるいは異なった2つの炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。)、ニトロ基、シアノ基等が挙げられる。

【0030】 X^3 における複素環基としては、ヘテロ原子を少なくとも1個含む、窒素原子が0～3個および酸素原子が0～1個または硫黄原子が0～1個を含む単環式の飽和複素環基、あるいは単環式または縮環式の不飽和複素環基を表す。ここで単環式飽和複素環基とは例えば、テトラヒドロフラン基、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の五員環または六員環を形成する飽和複素環基を表す。単環式不飽和複素環基とは例えば、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基等の五員環または六員環を形成する不飽和複素環基を表す。縮環式不飽和複素環基とは例えば、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、クロマニル基、ベンゾフラニル基等の2環性の不飽和複素環基を表す。

【0031】 X^3 における置換複素環基とは、一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された複素環基が挙げられる。当該複素環基としては、ヘテロ原子を少なくとも1個含む、窒素原子が0～3個および酸素原子が0～1個または硫黄原子が0～1個を含む、単環式の飽和複素環基、あるいは単環式または縮環式の不飽和複素環基を表す。ここで単環式飽和複素環基とは例えば、テトラヒドロフラン基、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の五員環または六員環を形成する飽和複素環基を表す。単環式不飽和複素環基とは例えば、フリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、ピリジル基、ピリミジニル基等の五員環または六員環を形成する不飽和複素環基を表す。縮環式不飽和複素環基とは例えば、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、ベンゾチアゾリル基、クロマニル基、ベンゾフラニル基等の2環性の不飽和複素環基を表す。当該置換基としては例えば、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。)、炭素数1～6のアルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル

基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。)、炭素数7~11のアロイル基(例えば、ベンゾイル基、p-トルオイル基、ナフトイル基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2~11のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。)、アミノ基、アルキルアミノ基(例えば炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。)、ジアルキルアミノ基(例えば、同一あるいは異なった2つの炭素数1~6のアルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。)、ニトロ基、シアノ基等が挙げられる。

【0032】 Y^1 および Y^2 におけるアルキル基としては、炭素数1~6のアルキル基が挙げられ、具体的には、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。

【0033】 Y^1 および Y^2 における置換アルキル基としては例えば一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された炭素数1~6のアルキル基(例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基等が挙げられる。))が挙げられる。当該置換基としては例えば、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。))等が挙げられる。

【0034】 Y^1 および Y^2 におけるアルコキシ基としては例えば、炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられ、具体的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。

【0035】 Y^1 および Y^2 における置換アルコキシ基としては、一つまたは同一または異なった複数個の置換基で置換された炭素数1~6のアルコキシ基(例えば、メ

トキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。))が挙げられる。当該置換基としては例えば、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。))等が挙げられる。

【0036】 Y^1 および Y^2 におけるアルカノイル基としては、炭素数1~6のアルカノイル基が挙げられ、具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

【0037】 Y^1 および Y^2 における置換アルカノイル基とは、一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された炭素数1~6のアルカノイル基(例えば、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。))が挙げられる。当該置換基としては例えば、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。))等が挙げられる。

【0038】 Y^1 および Y^2 におけるアロイル基としては例えば炭素数7~11のアロイル基が挙げられ、具体的には、ベンゾイル基、ナフトイル基等が挙げられる。

【0039】 Y^1 および Y^2 における置換アロイル基としては例えば、一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された炭素数7~11のアロイル基(例えば、ベンゾイル基、ナフトイル基等が挙げられる。))等が挙げられる。当該置換基としては例えば、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基(例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。)、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が挙げられる。)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。))等が挙げられる。

【0040】 Y^1 および Y^2 におけるアルコキシカルボニル基としては例えば、炭素数2~7のアルコキシカルボニル基等が挙げられ、具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が挙げられる。

【0041】 Y^1 および Y^2 における置換アルコキシカルボニル基としては、一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された炭素数2~7のアルコキシカ

10

20

30

40

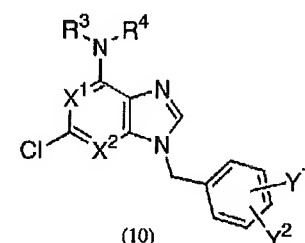
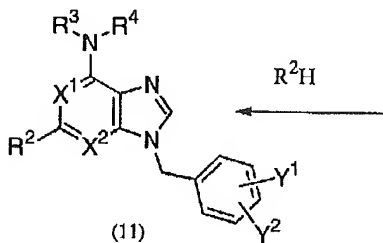
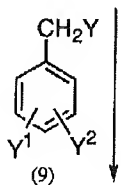
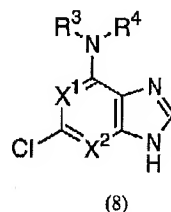
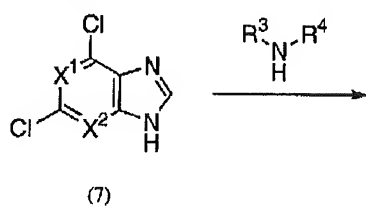
50

ルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が挙げられる。）等が挙げられ、当該置換基としては例えば、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。）、カルボキシ基、炭素数2～7のアルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基等が挙げられる。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。）等が挙げられる。

【0042】 Y^1 および Y^2 におけるアルキルアミノ基としては例えば炭素数1～6のアルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0043】 Y^1 および Y^2 におけるジアルキルアミノ基としては例えば、同一または異なる炭素数1～6のアルキル基で置換されたアミノ基が挙げられ、具体的には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。

【0044】 Y^1 および Y^2 におけるアルキルカルバモイル基としては例えば炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基等が挙げられる。 *



（式中、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 および Y^2 は式（1）と同じ意味を表す。 Y は、ヨウ素原子、臭素原子等のハロゲン原子等の脱離基を表す。 R^3 および R^4 は水素原子、アルキル基または置換アルキル基を表す。また、 R^3 と R^4 が窒素原子と共に脂環式複素環基を形成してもよい。R

* 【0045】 Y^1 および Y^2 におけるジアルキルカルバモイル基としては例えば、同一または異なる炭素数1～6のアルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体的には、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0046】 Y^1 および Y^2 におけるハロゲン原子としては例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。

【0047】本発明化合物は酸と塩を形成することができる。酸として好ましいものとしては医薬的に許容される酸が挙げられる。具体的には、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸等の有機酸が挙げられる。また、酸性置換基を有する場合には、塩基と塩を形成することができる。塩基として好ましいものとしては医薬的に許容される塩基が挙げられる。具体的には、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属等の無機塩基、トリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられる。

20 【0048】本発明の化合物は以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。製造法1

【化9】

³ および R^4 が水素原子の場合には、適宜、途中の工程でアミノ基の保護基で保護することができるので、 R^3 あるいは R^4 としてアミノ基の保護基が含まれる。）

【0049】 R^3 および R^4 におけるアルキル基としては例えば、炭素数1～6の直鎖状あるいは分枝状のアルキ

ル基が挙げられ、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基等が挙げられる。

【0050】 R^3 および R^4 における置換アルキル基とは、一つまたは同一あるいは異なった複数個の置換基で置換された炭素数1~6の直鎖状あるいは分枝状のアルキル基が挙げられる（例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基等が挙げられる。）。当該置換基としては具体的に例えば、水酸基、炭素数1~6のアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等が挙げられる。）、カルボキシ基、炭素数2~7のアルコシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。）、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素等が挙げられる。）等が挙げられる。 R^3 および R^4 と窒素原子が一緒になって形成する脂環式複素環基とは、例えば、ピロリジニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の五員環または六員環を形成する飽和複素環基を表す。化合物(8)は、化合物(7)と NHR^3R^4 を水溶液中あるいは有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。 NHR^3R^4 の量としては、化合物(7)に対して、約等倍モルから大過剰の量を用いることができる。有機溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラストリアミド（ $((CH_3)_2N)_3P$ ）等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

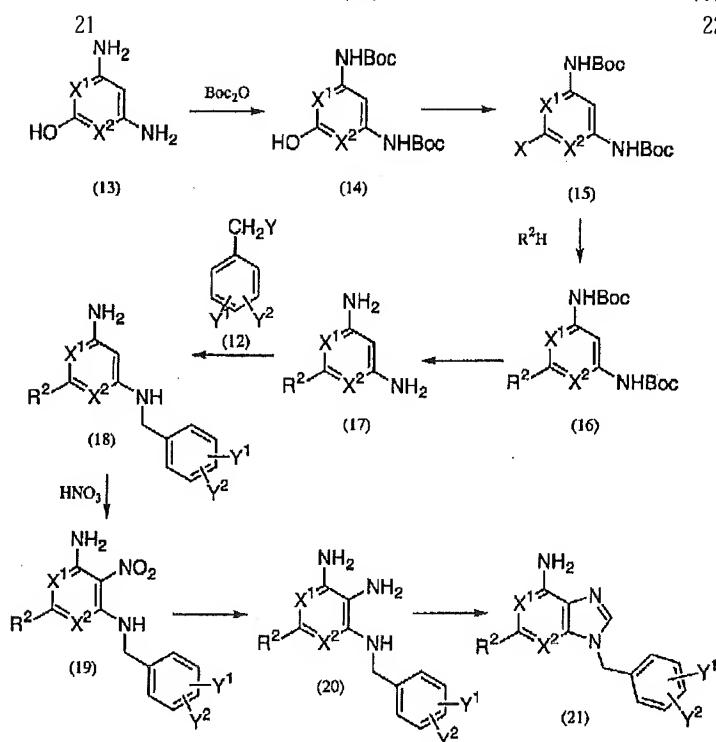
【0051】化合物(10)は、化合物(8)と化合物(9)とを塩基存在下、有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。化合物(9)の量としては、化合物(8)に対して、約等倍モルから数倍モルの量を用いることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等の無機塩基例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミ

ン等の三級アミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類等の有機塩基が挙げられ、塩基の量としては、化合物(9)に対して約等倍モル量が好ましい。有機溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルム、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラストリアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0052】化合物(11)は、化合物(10)と R^2H を有機溶媒中、塩基存在下または非存在下反応させることにより得ることができる。 R^2H の量としては、化合物(10)に対し、約等倍モルから数倍モルの量を用いることができる。塩基としては例えば、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、メチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機金属塩等、トリエチルアミン等の三級アミン類、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類等が挙げられる。特に、 R^2H がアルコールまたはチオール化合物である場合には、塩基存在下で反応を行うことが必要であり、使用される塩基としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、メチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機金属塩等が挙げられ、塩基の量としては、 R^2H に対して約等倍モル量が好ましい。有機溶媒としては例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラストリアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒等が挙げられる。 R^2H がアルコール化合物である場合（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）には、これを溶媒に兼ねさせてもよい。反応温度は例えば、-78℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0053】製造法2

【化10】



(式中、 R^1 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 および Y^2 は、式(1)と同じ意味を表す。 Y は、ヨウ素原子、臭素原子等のハロゲン原子等の脱離基を表す。 X は、ヨウ素原子、臭素原子等のハロゲン原子等、メタンスルホニルオキシ基、 p -トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基を表す。 Boc は t -ブトキシカルボニル基を表す。)

化合物(13)のアミノ基を保護し、次工程で置換基を導入することができる。アミノ基の保護基は適時、条件を選び除去することができる。以下、例を示す。

【0054】例えば、アミノ基の保護基が t -ブトキシカルボニル基である場合、化合物(14)は、化合物(13)を二炭酸ジ- t -ブチルと塩基存在下、水あるいは有機溶媒またはこれらの混合溶媒中、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等の無機塩基、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類等の有機塩基が挙げられる。有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は、約0℃から約室温までの範囲から選択される。

【0055】脱離基は、当業者に公知の方法で導入することができる。例えば、脱離基がメタンスルホニルオキシ基のときは、以下の方法で導入できる。化合物(15)は、化合物(14)を塩化メタンスルホンと塩基

存在下、有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン等の有機塩基等が挙げられる。有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0056】化合物(16)は、化合物(15)を R^2H を有機溶媒中、塩基存在下または非存在下反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、メチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機金属塩等、トリエチルアミン等の三級アミン類、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類等が挙げられる。特に、 R^2H がアルコールまたはチオール化合物である場合には、塩基存在下で反応を行うことが必要であり、使用される塩基としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物、メチルリチウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等の有機金属塩等が挙げられる。有機溶媒としては例えば、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルホスホラストリアミド等の非プロトン性溶媒、ジエチルエーテ

ル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒等が挙げられる。R¹Hがアルコール化合物である場合（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）には、これを溶媒に兼ねさせてもよい。反応温度は例えば、-78℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0057】化合物（17）は、化合物（16）を水あるいは有機溶媒またはそれらの混合溶媒中、酸で処理することにより得ることができる。酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられる。有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、酢酸等が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0058】化合物（18）は、化合物（17）と化合物（12）を塩基存在下、有機溶媒中、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩等の無機塩基例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン、ジメチルアミノピリジン、ピリジン等のピリジン類等の有機塩基が挙げられる。有機溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0059】化合物（19）は、化合物（18）をニトロ化することにより得ることができる。ニトロ化は例えば、酢酸等の有機溶媒中、硝酸を加える方法等が挙げられる。反応温度は例えば、約-20℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0060】化合物（20）は、化合物（19）を有機溶媒中、還元することにより得ることができる。還元剤としては例えば、水素、水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム等が用いられる。有機溶媒としては例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0061】化合物（21）は、化合物（20）とギ酸またはトリメチルオルトギ酸エステル等を、酸存在下、反応させることにより得ることができる。酸としては例えば、塩酸等の無機酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機酸等が挙げられる。反応温度

は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

【0062】本発明化合物（1）またはそれを製造するための中間体は通常の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー、再結晶等で精製することができる。再結晶溶媒としては例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒等またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。また、上述の反応を実行する際、必要ならば、保護、脱保護の技術を用いることができる。保護、脱保護の技術の技術については、(T.W.Greene and P.G.M. Wuts, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 1990) に詳しく記されている。本発明化合物（1）において不斉炭素有する場合、光学異性体が存在するが、これら光学異性体の混合物や単離されたものも本発明化合物（1）に含まれる。

【0063】本発明の化合物（1）はインターフェロン誘導剤として経口的または非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、通常用いられる投与形態例えば錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等で投与することができる。非経口的に投与する場合は例えば溶液、乳剤、懸濁液等の液剤を注射剤として投与すること、坐剤の形で直腸投与すること、経皮剤として皮膚より投与すること、噴霧剤として投与すること等ができる。また、持続性製剤として投与することもできる。このような投与剤型は通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤などと有効成分を配合することにより一般的方法に従って製造することができる。注射剤型で用いる場合には、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤等を添加することもできる。投与量、投与回数は対象とする疾患、患者の症状、年齢、体重、性別等、および投与形態、製剤によって異なるが、経口投与する場合、有効成分は通常は成人に対して1日当たり約1~1000mgの範囲、好ましくは約10~500mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。注射剤として投与する場合には、有効成分は約0.1~500mgの範囲、好ましくは約3~100mgの範囲を1回または数回に分けて投与することができる。本発明の複素環化合物は、インターフェロン誘導剤として各種の疾患治療に使用することが可能であり、具体的に例えば、抗ウイルス剤、抗癌剤、あるいは免疫疾患治療剤等の治療剤または予防剤として用いることができる。更に本発明の複素環化合物はTh2側のサイトカイン類の産生を抑制または調節することから、本発明化合物は、アレルギー性疾患の治療剤としても利用することができる。具体的には、Th2が病的に機能亢進した状態を抑制または調節することによ

り正常に戻すことで、Th2の病的機能亢進によるアレルギー性疾患（例えば、喘息（アトピー性喘息、非アトピー性喘息）、アレルギー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎等）、全身性エリテマトーデス、後天性免疫不全症候群（AIDS）の治療剤または予防剤として用いることができる。この場合の投与方法としては、上記に準じた方法で投与される。

【0064】

【実施例】本発明に包含される化合物の具体例としては、以下に示す化合物が挙げられる。なお、これらの化合物は、例示に過ぎず、本発明がこれらに限定されるものではない。

【0065】参考例 1

6-アミノ-2-クロロプリン

2, 6-ジクロロプリン 0.5 g (2.7 mmol) を30%アンモニア-メタノール溶液に溶解し、オートクレーブ中100℃で12時間加熱した。反応液を減圧下濃縮することによって、粗製の標題化合物を得た。このサンプルはさらに精製することなく次の反応に用いることができる。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.13 (1H, s), 7.66 (2H, br s).

【0066】参考例 2

6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン

6-アミノ-2-クロロプリン295 mgと炭酸カリウム0.55 g (4.0 mmol)のDMF10 ml懸濁液に、ベンジルブロマイド0.17 ml (1.4 mmol)を加えて室温下4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を5%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、エタノールから再結晶を行って、標題化合物200 mgを得た(58%)。

mp 216-218℃

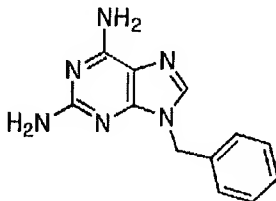
UV λ_{max} (EtOH): 265.7 nm

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.26 (1H, s), 7.81 (2H, br s), 7.31 (5H, m), 5.34 (2H, s).

【0067】実施例 1

2, 6-ジアミノ-9-ベンジルプリン

【化11】



2, 6-ジアミノプリン5.00 g (33.3 mmol)と炭酸カリウム6.91 g (50.0 mmol)のDMF250 ml懸濁液に、ベンジルブロマイド8.55 g (50.0 mmol)を加えて室温下5時間攪拌し

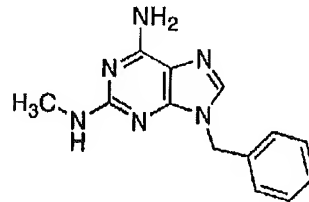
た。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を5%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物1.56 gを得た(19%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.78 (1H, s), 7.36-7.21 (5H, m), 6.69 (2H, br s), 5.80 (2H, br s), 5.19 (2H, s).

【0068】実施例 2

6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルアミノプリン

【化12】



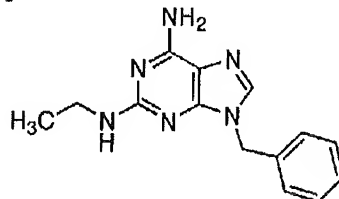
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200 mg (0.77 mmol)と40%メチルアミン-メタノール溶液50 mlをオートクレーブ中120℃で20時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に5N水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物163 mgを得た(83%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.78 (1H, s), 7.36-7.26 (5H, m), 6.68 (2H, br s), 6.20 (1H, q, J = 4.8 Hz), 5.19 (2H, s), 2.76 (3H, d, J = 4.8 Hz).

【0069】実施例 3

6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルアミノプリン

【化13】



6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200 mg (0.77 mmol)とエチルアミン水溶液50 mlをオートクレーブ中120℃で20時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に5N水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物147 mgを得た(71%)。

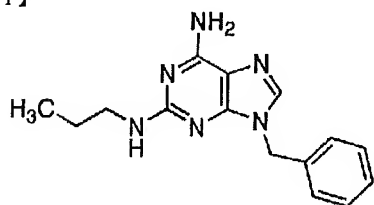
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.78 (1H, s), 7.36-7.26 (5H, m), 6.65 (2H, br s), 6.22 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.18 (2H, s), 3.26 (2H, m), 1.09 (3H, t, J = 7.1 Hz).

【0070】実施例 4

6-アミノ-9-ベンジル-2-(n-プロピルアミ

ノ)プリン

【化14】



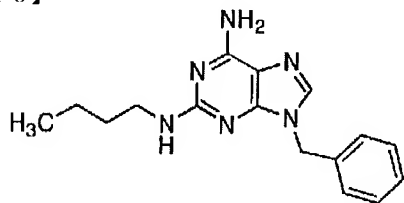
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol) と n-プロピルアミン228mg (3.85mmol) のメタノール溶液50ml をオートクレーブ中120℃で10時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に5N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物99mgを得た(91%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.78 (1H, s), 7.33-7.26 (5H, m), 6.64 (2H, br s), 6.25 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.17 (2H, s), 3.18 (2H, m), 1.50 (2H, m), 0.87 (3H, t, J = 7.5 Hz).

【0071】実施例 5

6-アミノ-9-ベンジル-2-(n-ブチルアミノ)プリン

【化15】



6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol) と n-ブチルアミン282mg (3.85mmol) のメタノール溶液50ml をオートクレーブ中120℃で10時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に5N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物113mgを得た(99%)。

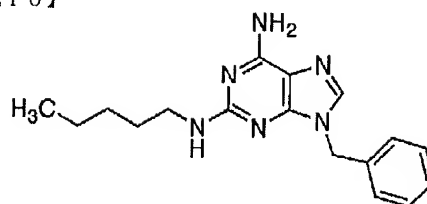
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.82 (1H, s), 7.34-7.26 (5H, m), 6.81 (2H, br s), 6.34 (1H, t, J = 6.2 Hz), 5.18 (2H, s), 3.24 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.31 (2H, m), 0.88 (3H, t, J = 7.3 Hz).

【0072】実施例 6

6-アミノ-9-ベンジル-2-(n-ペンチルアミ

ノ)プリン

【化16】



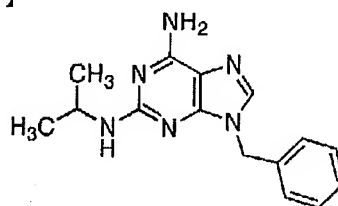
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol) と n-ペンチルアミン336mg (3.85mmol) の n-ブタノール懸濁液10ml をオートクレーブ中100℃で10時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物83mgを得た(70%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.79 (1H, s), 7.32-7.26 (5H, m), 6.62 (2H, br s), 6.21 (1H, t, J = 6.0 Hz), 5.17 (2H, s), 3.25-3.18 (2H, m), 1.52-1.47 (2H, m), 1.30-1.26 (4H, m), 0.86 (3H, t, J = 6.6 Hz).

【0073】実施例 7

6-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-プロピルアミノ)プリン

【化17】



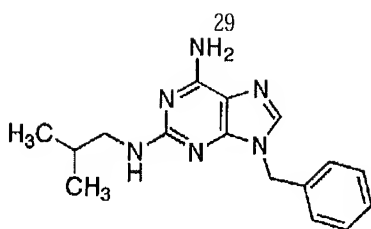
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol) と イソプロピルアミン228mg (3.85mmol) の n-ブタノール懸濁液10ml をオートクレーブ中100℃で10時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物89mgを得た(82%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.79 (1H, s), 7.36-7.26 (5H, m), 6.62 (2H, br s), 6.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 5.17 (2H, s), 4.10-3.98 (1H, m), 1.11 (6H, d, J = 66 Hz).

【0074】実施例 8

6-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-ブチルアミノ)プリン

【化18】



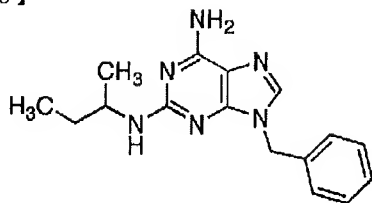
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol)とイソブチルアミン282mg (3.85mmol)のn-ブタノール懸濁液10mlをオートクレーブ中100℃で10時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物89mgを得た(78%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.79 (1H, s), 7.33-7.26 (5H, m), 6.62 (2H, br s), 6.28 (1H, t, J=6.0Hz), 5.17 (2H, s), 3.07 (2H, dd, J=6.0, 6.0 Hz), 1.89-1.79 (1H, m), 0.87 (6H, d, J=6.8Hz)。

【0075】実施例 9

6-アミノ-9-ベンジル-2-(sec-ブチルアミノ)プリン

【化19】



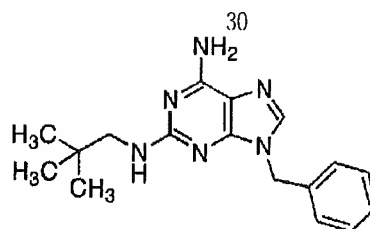
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol)と2-ブチルアミン282mg (3.85mmol)のn-ブタノール懸濁液10mlをオートクレーブ中100℃で10時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物71mgを得た(62.8%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.78 (1H, s), 7.33-7.26 (5H, m), 6.60 (2H, br s), 5.97 (1H, d, J=8.4Hz), 5.17 (2H, s), 3.90-3.85 (1H, m), 1.54-1.38 (2H, m), 1.08 (3H, d, J=6.4Hz), 0.85 (3H, t, J=7.3Hz)。

【0076】実施例 10

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2,2-ジメチルプロピルアミノ)プリン

【化20】

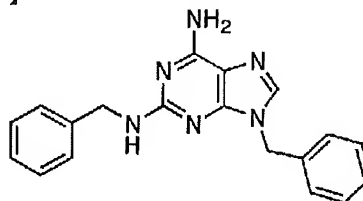


6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.385mmol)とネオペンチルアミン336mg (3.85mmol)のn-ブタノール懸濁液10mlをオートクレーブ中100℃で10時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に1N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物88mgを得た(74%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.78 (1H, s), 7.32-7.24 (5H, m), 6.61 (2H, br s), 6.08 (1H, t, J=6.2Hz), 5.17 (2H, s), 3.15 (2H, d, J=6.2Hz), 0.87 (9H, s)。

【0077】実施例 11

6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルアミノプリン
【化21】



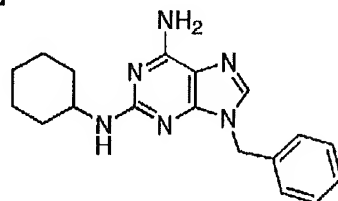
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg (0.77mmol)とベンジルアミン825mg (7.70mmol)のn-ブタノール溶液10mlを8時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に5N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物171mgを得た(67%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.80 (1H, s), 7.34-7.15 (10H, m), 6.86 (1H, t, J=6.4Hz), 6.69 (2H, br s), 5.15 (2H, s), 4.47 (2H, d, J=6.4Hz)。

【0078】実施例 12

6-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシルアミノプリン

【化22】



50 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg

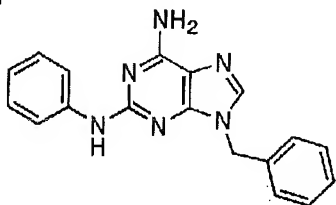
31

g (0.77 mmol) とシクロヘキシルアミン 764 mg (7.70 mmol) の *n*-ブタノール溶液 10 ml を 60 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 115 mg を得た (46%)。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.79 (1H, s), 7.33-7.26 (5H, m), 6.60 (2H, br s), 6.00 (1H, d, J=8.1Hz), 5.16 (2H, s), 3.71 (1H, m), 1.86 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.31-1.14 (5H, m).

【0079】実施例 13

6-アミノ-2-アニリノ-9-ベンジルプリン
【化23】

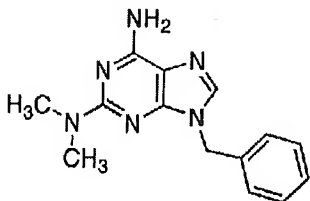


6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385 mmol) とアニリン 359 mg (3.85 mmol) の *n*-ブタノール溶液 10 ml を 20 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 108 mg を得た (89%)。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.88 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.81 (2H, d, J=7.9Hz), 7.38-7.25 (5H, m), 7.20 (2H, t, J=8.3Hz), 6.95 (2H, br s), 6.83 (1H, t, J=7.3Hz), 5.29 (2H, s).

【0080】実施例 14

6-アミノ-9-ベンジル-2-ジメチルアミノプリン
【化24】



6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385 mmol) とジメチルアミン水溶液 30 ml をオートクレーブ中 120℃で 15 時間加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製

10

20

30

40

32

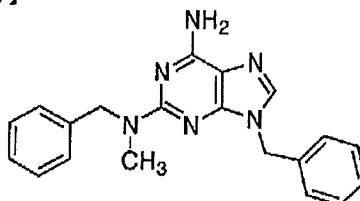
を行い、標題化合物 90 mg を得た (87%)。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.82 (1H, s), 7.37-7.25 (5H, m), 6.73 (2H, br s), 5.19 (2H, s), 3.07 (6H, s).

【0081】実施例 15

6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルメチルアミノプリン

【化25】

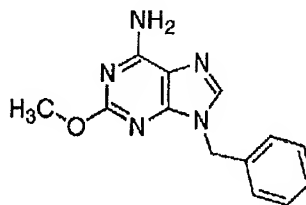


6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.385 mmol) とベンジルメチルアミン 467 mg (3.85 mmol) の *n*-ブタノール溶液 30 ml を 10 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 97 mg を得た (73%)。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 7.85 (1H, s), 7.35-7.19 (10H, m), 6.78 (2H, br s), 5.18 (2H, s), 4.85 (2H, s), 3.05 (3H, s).

【0082】実施例 16

6-アミノ-9-ベンジル-2-メトキシプリン
【化26】

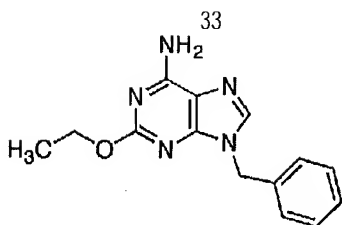


6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 200 mg (0.77 mmol) とナトリウムメトキシド 208 mg (3.85 mmol) のメタノール 20 ml 溶液を加熱還流下 30 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 151 mg を得た (77%)。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 8.05 (1H, s), 7.37-7.25 (7H, m), 5.26 (2H, s), 3.81 (3H, s).

【0083】実施例 17

6-アミノ-9-ベンジル-2-エトキシプリン
【化27】



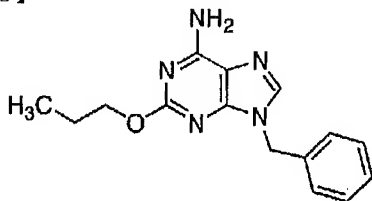
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg (0.77mmol) とナトリウムエトキシド262mg (3.85mmol) のエタノール20ml 溶液を加熱還流下20時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物151mgを得た(73%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.04 (1H, s), 7.37-7.21 (7H, m), 5.25 (2H, s), 4.25 (2H, q, J = 7.1Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.1Hz).

【0084】実施例 18

6-アミノ-9-ベンジル-2-(n-プロポキシ)プリン

【化28】



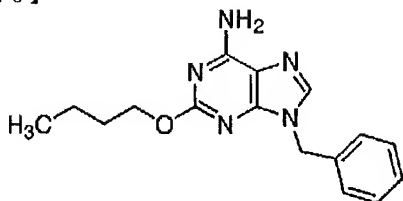
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg (0.77mmol) とナトリウムn-プロポキシド316mg (3.85mmol) のn-プロパノール20ml 溶液を加熱還流下3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物162mgを得た(74%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.04 (1H, s), 7.37-7.21 (7H, m), 5.26 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6Hz), 1.68 (2H, m), 0.95 (3H, t, J = 7.3Hz).

【0085】実施例 19

6-アミノ-9-ベンジル-2-(n-ブトキシ)プリン

【化29】



6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg 50

34

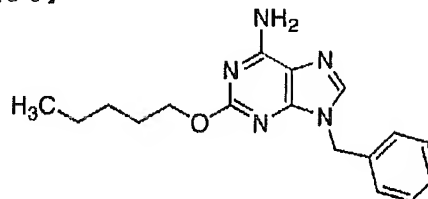
g (0.77mmol) とナトリウムn-ブトキシド370mg (3.85mmol) のn-ブタノール20ml 溶液を加熱還流下2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物131mgを得た(54%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.03 (1H, s), 7.37-7.21 (7H, m), 5.25 (2H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.4Hz), 1.65 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3Hz).

【0086】実施例 20

6-アミノ-9-ベンジル-2-(n-ペントキシ)プリン

【化30】



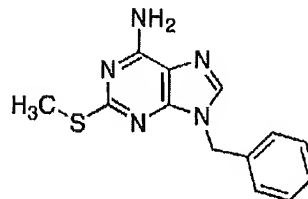
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン150mg (0.58mmol) とナトリウムn-ペントキシド318mg (2.89mmol) のn-ペンタノール50ml 溶液を130℃に加熱下5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水を加えてクロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を2%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物103mgを得た(57%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8.03 (1H, s), 7.37-7.25 (5H, m), 7.20 (2H, br s), 5.26 (2H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.6Hz), 1.67 (2H, m), 1.33 (4H, m), 0.88 (3H, t, J = 6.6Hz).

【0087】実施例 21

6-アミノ-9-ベンジル-2-メチルチオプリン

【化31】



6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg (0.39mmol) とナトリウムメチルチオレート270mg (3.9mmol) のDMF10ml 混合液を110℃で、3.5時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲ

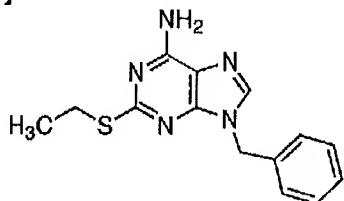
ルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 64 mg を得た (61%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.63 (1H, s), 7.34 (5H, m), 5.45 (2H, br s), 5.31 (2H, s), 2.58 (3H, s).

【0088】実施例 22

6-アミノ-9-ベンジル-2-エチルチオプリン

【化32】



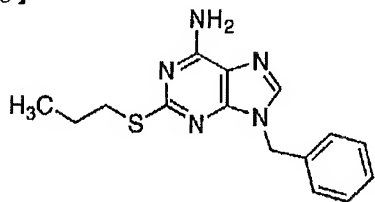
水素化ナトリウム (60% 鉱油混合物) 300 mg (7.5 mmol) のジメチルフォルムアミド (DMF) 10 ml 懸濁液に、エタンチオール 2 ml (27 mmol) と 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 100 mg (0.39 mmol) を順次添加した。混合液を 3.5 時間、110℃ で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 90 mg を得た (82%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64 (1H, s), 7.33 (5H, m), 5.91 (2H, br s), 5.29 (2H, s), 3.17 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.39 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$).

【0089】実施例 23

6-アミノ-9-ベンジル-2-(n-プロピルチオ)プリン

【化33】



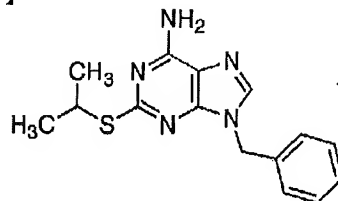
水素化ナトリウム (60% 鉱油混合物) 917 mg (23 mmol) の DMF 50 ml 懸濁液に、プロパンチオール 5.0 ml (55 mmol) と 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 500 mg (1.9 mmol) を順次添加した。混合液を 110℃ で、2.5 時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 505 mg を得た (87%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64 (1H, s), 7.32 (5H, m), 6.09 (2H, br s), 5.28 (2H, s), 3.14 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.76 (2H, m), 1.03 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$).

【0090】実施例 24

6-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-プロピルチオ)プリン

【化34】



10

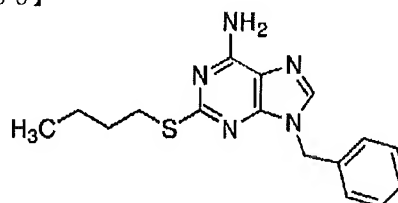
水素化ナトリウム (60% 鉱油混合物) 300 mg (7.5 mmol) の DMF 10 ml 懸濁液に、2-プロパンチオール 1.0 ml (11 mmol) と 6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 160 mg (0.62 mmol) を順次添加した。混合液を 2.5 時間、100℃ で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 112 mg を得た (61%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.64 (1H, s), 7.32 (5H, m), 5.49 (2H, br s), 5.29 (2H, s), 3.98 (1H, m), 1.43 (6H, d, $J = 6.6\text{Hz}$).

【0091】実施例 25

6-アミノ-9-ベンジル-2-(n-ブチルチオ)プリン

【化35】



30

6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン 310 mg (1.2 mmol) とナトリウムチオン-ブチルチオラート 670 mg (6.0 mmol) の DMF 30 ml 混合液を 4.5 時間、100℃ で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を 0.5%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物 194 mg を得た (52%)。

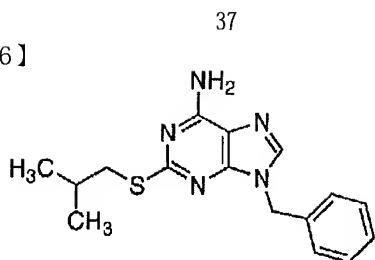
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 7.63 (1H, s), 7.35 (5H, m), 5.54 (2H, br s), 5.29 (2H, s), 3.17 (2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.72 (2H, m), 1.48 (2H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.6\text{Hz}$).

【0092】実施例 26

6-アミノ-9-ベンジル-2-(iso-ブチルチオ)プリン

50

【化 36】

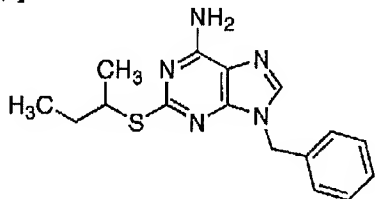


水素化ナトリウム（60%鉱油混合物）300mg（7.5mmol）のDMF 10ml懸濁液に、イソブタンチオール1ml（11mmol）と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg（0.77mmol）を順次添加した。混合液を5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物76mg得た（31%）。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.63 (1H, s), 7.32 (5H, m), 5.46 (2H, br s), 5.29 (2H, s), 3.08 (2H, d, J=6.9Hz), 2.00 (1H, m), 1.04 (6H, d, J=6.6Hz).

【0093】実施例 27

6-アミノ-9-ベンジル-2-(sec-ブチルチオ)プリン

【化 37】

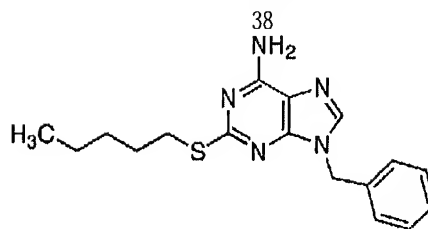


水素化ナトリウム（60%鉱油混合物）300mg（7.5mmol）のDMF 10ml懸濁液に、2-ブタンチオール1ml（11mmol）と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg（0.77mmol）を順次添加した。混合液を5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物85mgを得た（35%）。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.63 (1H, s), 7.32 (5H, m), 5.46 (2H, br s), 5.29 (2H, s), 3.85 (1H, m), 1.75 (2H, m), 1.42 (3H, d, J=6.9Hz), 1.03 (3H, t, J=7.6Hz).

【0094】実施例 28

6-アミノ-9-ベンジル-2-(n-ペンチルチオ)プリン

【化 38】

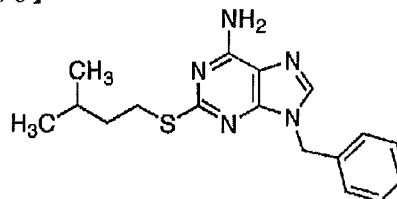


水素化ナトリウム（60%鉱油混合物）277mg（6.9mmol）のDMF 10ml懸濁液に、n-ペンタンチオール2ml（16mmol）と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg（0.39mmol）を順次添加した。混合液を4時間、110℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物102mgを得た（81%）。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.64 (1H, s), 7.33 (5H, m), 5.77 (2H, br s), 5.29 (2H, s), 3.16 (2H, t, J=7.3Hz), 1.75 (2H, m), 1.33-1.46 (4H, m), 0.89 (3H, t, J=7.3Hz).

【0095】実施例 29

6-アミノ-9-ベンジル-2-[(3-メチルブチル)チオ]プリン

【化 39】



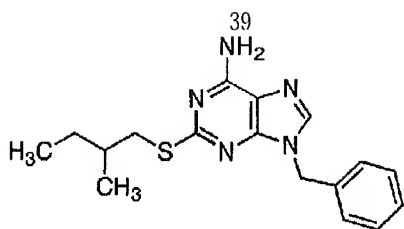
30

水素化ナトリウム（60%鉱油混合物）300mg（7.5mmol）のDMF 10ml懸濁液に、3-メチルブタンチオール1ml（8.0mmol）と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg（0.77mmol）を順次添加した。混合液を2.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物120mgを得た（48%）。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.63 (1H, s), 7.32 (5H, m), 5.44 (2H, br s), 5.29 (2H, s), 3.17 (2H, t, J=7.9Hz), 1.64 (3H, m), 0.94 (6H, d, J=6.6Hz).

【0096】実施例 30

6-アミノ-9-ベンジル-2-[(2-メチルブチル)チオ]プリン

【化 40】



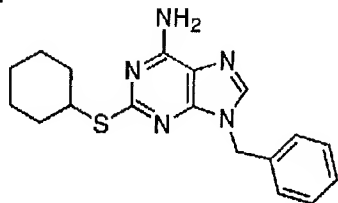
水素化ナトリウム（60%鉱油混合物）300mg（7.5mmol）のDMF 10ml懸濁液に、2-メチルブタンチオール1ml（8.0mmol）と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg（0.77mmol）を順次添加した。混合液を4.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物80mgを得た（32%）。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.63 (1H, s), 7.32 (5H, m), 5.50 (2H, br s), 5.30 (2H, s), 3.26 (1H, q, J = 5.9Hz), 2.99 (1H, q, J = 7.6Hz), 1.78 (1H, m), 1.55 (1H, m), 1.28 (1H, m), 1.02 (3H, d, J = 11.9Hz), 0.92 (3H, t, J = 11.8Hz)。

【0097】実施例 31

6-アミノ-9-ベンジル-2-シクロヘキシルチオプリン

【化41】



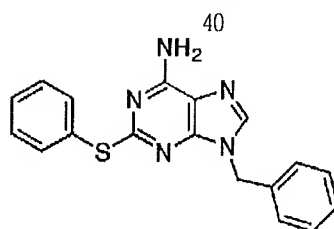
水素化ナトリウム（60%鉱油混合物）256mg（6.4mmol）のDMF 10ml懸濁液にシクロヘキサンチオール2ml（16mmol）と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg（0.39mmol）を順次添加した。混合液を3.5時間、100℃で加熱した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物112mgを得た（86%）。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.65 (1H, s), 7.33 (5H, m), 5.86 (2H, br s), 5.28 (2H, s), 3.75-3.87 (1H, m), 2.11-2.17 (2H, m), 1.25-1.67 (8H, m)。

【0098】実施例 32

6-アミノ-9-ベンジル-2-フェニルチオプリン

【化42】



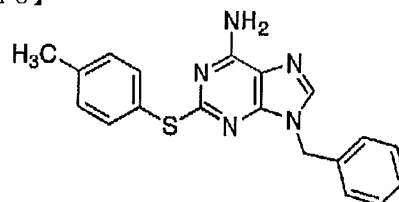
6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg（0.77mmol）とナトリウムチオフェノレート2g（15mmol）のDMF 12ml混合液を7.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を0.5%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物228mgを得た（89%）。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.65-7.70 (3H, m), 7.41-7.45 (3H, m), 7.28-7.33 (3H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 5.54 (2H, br s), 5.09 (2H, s)。

【0099】実施例 33

6-アミノ-9-ベンジル-2-(p-トリルチオ)プリン

【化43】



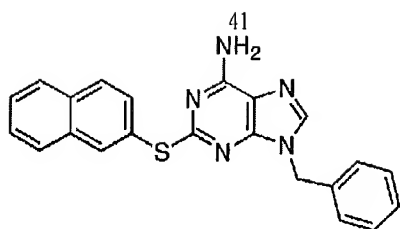
水素化ナトリウム（60%鉱油混合物）300mg（7.5mmol）のDMF 10ml懸濁液にp-トリルエンチオール1.9g（15mmol）と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg（0.39mmol）を順次添加した。混合液を3時間、100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を1%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物124mgを得た（93%）。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.62 (1H, s), 7.55 (2H, d, J = 8.2Hz), 7.15-7.31 (7H, m), 5.61 (2H, br s), 5.10 (2H, s), 2.40 (3H, s)。

【0100】実施例 34

6-アミノ-9-ベンジル-2-(2-ナフチルチオ)プリン

【化44】



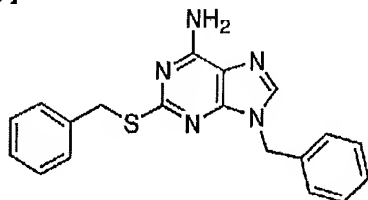
水素化ナトリウム（60%鉱油混合物）800mg（20mmol）のDMF 20ml懸濁液に2-ナフトレンチオール3.8g（24mmol）と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン200mg（0.77mmol）を順次添加した。混合液を10.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を0.5%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物244mgを得た（83%）。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.17 (1H, s), 7.52-7.92 (7H, m), 7.06-7.30 (5H, m), 5.63 (2H, br s), 5.04 (2H, s)。

【0101】実施例 3.5

6-アミノ-9-ベンジル-2-ベンジルチオプリン

【化45】



水素化ナトリウム（60%鉱油混合物）410mg（10mmol）のDMF 10ml懸濁液にベンジルメルカプタン1.7ml（14mmol）と6-アミノ-9-ベンジル-2-クロロプリン100mg（0.39mmol）を順次添加した。混合液を4.5時間、100℃で加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を0.5%-メタノール/クロロホルムでシリカゲルカラムクロマト精製を行い、標題化合物97mgを得た（73%）。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 7.64 (1H, s), 7.22-7.45 (10H, m), 5.48 (2H, br s), 5.31 (2H, s), 4.43 (2H, s)。

【0102】実施例 3.6

インターフェロン生合成誘導活性

1. 実験方法

1) 実験動物

C3H/HeJ系マウスの雄性（5-8週齢）を使用（日本クレア（株）より入手）。

2) 試薬

MEM（阪大微研）、FCS（GIBCO社製又はfiltron社製）、DMSO（ナカテック）

3) 被験化合物

被験化合物をそれぞれ1mg程度、正確に秤量し、DMSOで溶解し、被験化合物の1または10mMの溶液を作成する。この溶液を更に培地（MEM+10%FCS）で500倍に希釈してサンプル液として使用した。

【0103】4) 脾細胞および培養上清の調製

マウス2-3匹を1週間予備飼育した後、脾臓を摘出した。PBS（-）溶液中で、脾臓よりピペッティングにより、均一な細胞浮遊液を調製した。この細胞浮遊液を遠心し（1200rpm, 5min., 4℃）、上清を除去した。氷冷0.2%食塩水4mlを加えて素早く懸濁させ、30秒後に氷冷1.6%食塩水4mlを加えて遠心し、上清を除去した。PBS（-）溶液10mlを加えて懸濁し、遠心後上清を除去した。培地（MEM+10%FCS）10mlを加えて懸濁し、遠心後上清を除去した。更に、培地5mlで懸濁させ、細胞数を調整した（トリパンブルー染色、 2×10^6 cells/ml）。得られた細胞調整液を24ウェルプレートに注入（0.5ml/well）した後、それぞれにサンプル液0.5ml/wellを加えて、インキュベート（37℃、5%炭酸ガス）を24時間行った。培養上清をろ過（0.22μm）し、バイオアッセイサンプルとして、-20℃で保存した。

【0104】5) 培養上清中のインターフェロン-αの定量

単層培養したL細胞（大日本製薬（株））をトリプシン処理し、直ちに培地を加え、ピペッティングにより、細胞懸濁液を調整する（ 4×10^5 cell/ml）。96ウェルプレート（住友ベークライト社製）の全ウェルに細胞液を100μlずつ注入し、約6時間インキュベートした（37℃、5%炭酸ガス）。希釈プレートで段階希釈された標準マウスIFN（Lee Bio Molec. Res. 社製）と上記バイオアッセイサンプルをアッセイプレートに50μlずつ添加する。なお、未感染細胞対照群およびウイルス感染対照群には、培地のみ50μlを添加する。約18時間インキュベートした後、アッセイプレートの培養液を除去した。希釈されたウシ水泡性口内炎ウイルス液（家畜衛生試験所より分与のウイルスをBHK細胞でクローニング（ 3.7×10^8 PFU/ml）し、その原液を300倍に希釈する）をウイルス未感染対照群を除く全てのウェルに100μlずつ添加した。ウイルス未感染対照群には培地のみ100μl添加した。約48時間インキュベート後、アッセイプレート上のウイルス液を吸引除去した。全ウェルに染色液（ニュートラルレッド）を50μlずつ添加し、45分間インキュベートした。染色液を吸引除去し、PBS（-）でウェル内を洗浄した。PBS（-）の除去後、UVランプを10時間照射し、ウイルスを不活性化する。0.1MNaH₂PO₄と99.5%エタノールの1:1混合液を100μlずつ各ウェルに添加し、プレートミキサーで約5分間攪拌した。その後、プレートリーダーで540nmの吸光度を測定した。

【0105】6) 測定結果

* 生合成誘導活性を有することが明らかとなった。

結果を表1に示す。本発明化合物はインターフェロンの*

【表1】

表1

化合物(実施例)	インターフェロン誘導活性 (IU/ml)	
	(1 μ M)	(10 μ M)
3	-	10.2
4	1.0	28.7
5	32.3	20.8
6	3.0	48.8
7	-	36.0
8	-	45.0
9	4.9	10.1
10	-	26.0
11	-	24.3
12	-	11.4
17	-	3.0
18	-	31.9
19	47.3	20.1
20	2.2	32.4
21	2.2	20.6
22	-	37.7
23	17.1	23.9
24	-	14.3
25	5.9	53.7
26	-	27.0
27	-	29.0
28	-	20.7
30	-	4.1
36	-	2.3

【0106】実施例 37

マウスリンパ節細胞からのサイトカイン産生に対する作用

<実験方法>

1. 動物

BALB/cマウスは日本チャールスリバー（横浜）より購入し、8週令の雌を使用する。

2. 培地

RPMI1640培地「ダイゴ」（日本製薬（東京））に56℃、30分にて非働化した牛胎児血清（Fetal Bovine Serum, Characterized, Code No.A-1115-L, HyCloneLab., Logan, Utah）を10%、2-メルカプトエタノール（Sigma, St Louis, MO, Code No.M-6250）を50mMとなるように添加して使用する。

3. 薬剤

化合物はジメチルスルホキシド（ナカライテスク（京都）Code No. 11J）にて、100mMとなるように溶解し、

培地により最終濃度まで希釈する。

4. 感作およびリンパ節細胞調製

KLH 0.2mgをフロイント完全アジュバント（Difco Lab., Detroit, Michigan, Code No.3113-60-5）とともにマウス足蹠皮下に注射した（0.1ml）。10日後に膝窩リンパ節を摘出し、細胞浮遊液を調製する。

40 5. 抗原刺激によるサイトカイン産生

リンパ節細胞浮遊液（ 5×10^6 cells/ml）にKLH（0.1mg/ml）および薬剤を添加し、37℃、5%CO₂存在下で4日間培養（Corning 25850, 0.15ml/well）後、上清中に産生されるサイトカインを特異的なELISA法により定量する。代表的なTh2タイプサイトカインとしてインターロイキン4（IL-4）およびインターロイキン5（IL-5）を、代表的なTh1タイプサイトカインとしてインターフェロン γ （IFN- γ ）を定量する。

【0107】6. ELISA法

50 IL-4の定量は、以下に示すELISA法にて行う。1次抗体

として、ラット抗マウスIL-4抗体 (Pharmingen, San Diego, CA, Code No.18031D, 0.5mg/ml) を炭酸緩衝液にて250倍希釈し、50 μ l/wellずつ96ウェルプレート (Falcon 3912, Becton Dickinson and company, Franklin Lakes, NJ) にまき、一晚4℃にてコートした。その後、プレートは、3%BSAを含むPBS(-)にてブロッキングする(200 μ l/well)。プレートをリンスし、乾燥後、使用時まで-20℃にて保存する。培養上清を50 μ l/wellずつまき、室温にて4時間インキュベートした。検量線作成のため、リコンビナントマウスIL-4 (Pharmingen, Code No.19231W) を使用する。プレートをリンスしたのち、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIL-4抗体 (Pharmingen, Code No.18042D, 0.5mg/ml) を0.1%BSAを含むPBS(-)にて500倍希釈したものを加え(100 μ l/well)、室温にて1時間インキュベートする。結合した二次抗体は、ストレプトアビジンアルカリフォスファターゼ (Kirkegaard&Perry Lab., Gaithersburg, MD, Code No.15-30-00) (0.25mg/ml, 100 μ l/well) により検出する。37℃、1時間インキュベートした後、プレートをリンスし、PNPP基質 (p-ニトロフ 20
エニルリン酸ニナトリウム、ナカライテスク) (1mg/m *

*1, 100 μ l/well) を加えて発色させる。測定にはマイクロプレートリーダー (MTP-120 Microplatereader, Corona Electric) を用いる (波長415nm)。IL-5の定量には、1次抗体としてラット抗マウスIL-5抗体 (Pharmingen, San Diego, CA, Code No.18051D, 0.5mg/ml)、二次抗体としてビオチン標識ラット抗マウスIL-5抗体 (Pharmingen, Code No.18062D, 0.5mg/ml) を用いて同様の方法で行なう。検量線作成のため、リコンビナントマウスIL-5 (Pharmingen, Code No.19241W) を使用する。実験は、triplicateで行い、平均値を求める。

【0108】

【発明の効果】本発明により、本発明化合物を有効成分とするインターフェロン誘導剤が提供される。本発明のインターフェロン誘導剤は、インターフェロンの生合成を誘導し、または活性化することから、インターフェロンの生物学的作用、即ち、抗ウイルス作用、細胞増殖抑制作用、免疫調節作用等の種々の作用に基づく治療剤として有用であり例えば、B型およびC型肝炎等のウイルス性疾患治療剤、抗ガン剤あるいは免疫疾患治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 07 D 473/18

C 07 D 473/18

473/24

473/24

(72)発明者 川上 肇

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98

号 住友製薬株式会社内

=> FILE CAPLUS
COST IN JAPANESE YEN

SINCE FILE	TOTAL
ENTRY	SESSION
28	28

FULL ESTIMATED COST

FILE 'CAPLUS' ENTERED AT 13:20:28 ON 07 JAN 2010
USE IS SUBJECT TO THE TERMS OF YOUR STN CUSTOMER AGREEMENT.
PLEASE SEE "HELP USAGETERMS" FOR DETAILS.
COPYRIGHT (C) 2010 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY (ACS)

Copyright of the articles to which records in this database refer is held by the publishers listed in the PUBLISHER (PB) field (available for records published or updated in Chemical Abstracts after December 26, 1996), unless otherwise indicated in the original publications. The CA Lexicon is the copyrighted intellectual property of the American Chemical Society and is provided to assist you in searching databases on STN. Any dissemination, distribution, copying, or storing of this information, without the prior written consent of CAS, is strictly prohibited.

FILE COVERS 1907 - 6 Jan 2010 VOL 152 ISS 2
FILE LAST UPDATED: 5 Jan 2010 (20100105/ED)
REVISED CLASS FIELDS (/NCL) LAST RELOADED: Oct 2009
USPTO MANUAL OF CLASSIFICATIONS THESAURUS ISSUE DATE: Oct 2009

CAPLUS now includes complete International Patent Classification (IPC) reclassification data for the third quarter of 2009.

CAS Information Use Policies apply and are available at:

<http://www.cas.org/legal/infopolicy.html>

This file contains CAS Registry Numbers for easy and accurate substance identification.

=> E JP11180981/PN

E1	1	JP11180979/PN
E2	1	JP11180980/PN
E3	1 -->	JP11180981/PN
E4	1	JP11180982/PN
E5	1	JP11180983/PN
E6	1	JP11180984/PN
E7	1	JP11180985/PN
E8	1	JP11180986/PN
E9	1	JP11180987/PN
E10	1	JP11180988/PN
E11	1	JP11180989/PN
E12	1	JP11180990/PN

=> S E3

L1 1 JP11180981/PN

=> D L1 ALL

L1 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2010 ACS on STN
AN 1999:420928 CAPLUS Full-text
DN 131:73663
ED Entered STN: 08 Jul 1999
TI Preparation of purine derivatives as antiviral medication
IN Kurimoto, Ayumu; Oginò, Tetsuhiro; Kawakami, Hajime
PA Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd., Japan; Japan Energy K. K.
SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 24 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

IC ICM C07D473-16
ICS A61K031-52; C07D473-18; C07D473-24

CC 28-16 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))
Section cross-reference(s): 1

FAN.CNT 1

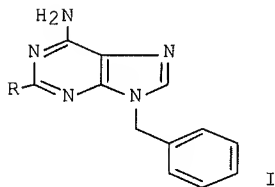
PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI JP 11180981	A	19990706	JP 1997-350644	19971219 <--
PRAI JP 1997-350644		19971219		

CLASS

PATENT NO.	CLASS	PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES
JP 11180981	ICM	C07D473-16
	ICS	A61K031-52; C07D473-18; C07D473-24
	IPCI	C07D0473-16 [ICM,6]; A61K0031-52 [ICS,6]; C07D0473-18 [ICS,6]; C07D0473-24 [ICS,6]
	IPCR	A61K0031-519 [I,C*]; A61K0031-52 [I,A]; C07D0473-00 [I,C*]; C07D0473-16 [I,A]; C07D0473-18 [I,A]; C07D0473-24 [I,A]

OS MARPAT 131:73663

GI



AB Title compds. [I; R = NH₂, CH₃NH, CH₃CH₂NH, CH₃(CH₂)₂NH, CH₃(CH₂)₃NH, (CH₃)₂CHNH, CH₃O, CH₃S, C₆H₅CH₂NH, C₆H₅CH₂S, C₆H₅CH₂N(CH₃), (CH₃)₂N, cyclohexylamino, 2-naphthylsulanyl, etc.] and pharmaceutical acceptable salts are prepared and tested as active component of antiviral medication which posses interferon biosynthesis inhibition in treatment of immune disorders and tumors. The title compound I (R = NH₂) was prepared from 2,6-dichloropurine and 30% ammonia in methanol followed by reaction with benzyl bromide.

ST purine prepn antiviral medication

IT Antiviral agents
(preparation of purine derivs. as antiviral medication)

IT 64543-07-3P 79064-25-8P 83492-16-4P 83492-17-5P 226907-56-8P
226907-57-9P 226907-58-0P 226907-59-1P 226907-60-4P 226907-61-5P
226907-63-7P 226907-83-1P 226907-84-2P 226907-91-1P 226907-92-2P
226907-93-3P 226907-95-5P 226907-96-6P 226907-97-7P 226907-98-8P
226907-99-9P 228875-07-8P 228875-20-5P

RL: BAC (Biological activity or effector, except adverse); BSU (Biological study, unclassified); SPN (Synthetic preparation); BIOL (Biological study); PREP (Preparation)
(preparation of purine derivs. as antiviral medication)

IT 62-53-3, Benzenamine, reactions 64-17-5, Ethanol, reactions 67-56-1, Methanol, reactions 71-23-8, Propanol, reactions 71-36-3, 1-Butanol, reactions 71-41-0, Pentanol, reactions 74-93-1, Methanethiol, reactions 75-04-7, Ethylamine, reactions 75-08-1, Ethanethiol 75-31-0, Isopropylamine, reactions 75-33-2, 2-Propanethiol 78-81-9, Iso butylamine 91-60-1, 2-Naphthalenethiol 100-39-0, Benzyl bromide 100-46-9, Benzylamine, reactions 103-67-3, Benzyl methylamine

106-45-6, 4-Methylbenzenethiol 107-03-9, n-Propanethiol 107-10-8,
N-Propylamine, reactions 108-91-8, Cyclohexylamine, reactions
109-73-9, N-Butylamine, reactions 109-79-5, Butanethiol 110-58-7,
N-Pentylamine 110-66-7, Pentanethiol 124-40-3, reactions 513-44-0
513-53-1, 2-Butanethiol 541-31-1, 3-Methylbutanethiol 766-05-2,
Cyclohexylcyanide 930-69-8, Sodium thiophenolate 1878-18-8
5451-40-1, 2,6-Dichloro purine 5813-64-9, Neo pentylamine 13952-84-6,
2-Butylamine

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(preparation of purine derivs. as antiviral medication)

IT 1839-18-5P, 6-Amino-2-chloro purine 56046-25-4P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT
(Reactant or reagent)

(preparation of purine derivs. as antiviral medication)

IT 7674-36-4P 56046-24-3P 64542-94-5P 226907-62-6P 226907-64-8P
226907-65-9P 226907-66-0P 226907-67-1P 226907-90-0P 226908-01-6P
226908-02-7P 226908-03-8P

RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)

(preparation of purine derivs. as antiviral medication)

=> E JP11180982/PN

E1 1 JP11180980/PN
E2 1 JP11180981/PN
E3 1 --> JP11180982/PN
E4 1 JP11180983/PN
E5 1 JP11180984/PN
E6 1 JP11180985/PN
E7 1 JP11180986/PN
E8 1 JP11180987/PN
E9 1 JP11180988/PN
E10 1 JP11180989/PN
E11 1 JP11180990/PN
E12 1 JP11180991/PN

=> S E3

L2 1 JP11180982/PN

=> D L2 ALL

L2 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2010 ACS on STN

AN 1999:418001 CAPLUS Full-text

DN 131:68131

ED Entered STN: 07 Jul 1999

TI Adenine derivatives and their pharmaceutical uses

IN Isobe, Yoshiaki; Ogita, Haruhisa; Tobe, Masanori; Takahisa, Haruo; Matsui,
Hiroyuki; Tomisawa, Hideyuki

PA Japan Energy K. K., Japan; Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 16 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

IC ICM C07D473-34

ICS A61K031-52

CC 1-7 (Pharmacology)

Section cross-reference(s): 26, 63

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP 11180982	A	19990706	JP 1997-354821	19971224 <--
	JP 4160645	B2	20081001		
PRAI	JP 1997-354821		19971224		

CLASS

PATENT NO. CLASS PATENT FAMILY CLASSIFICATION CODES